

한국인 성인발생 및 후기발생 근긴장디스트로피 제 1형 환자의 임상 특성

연세대학교 의과대학 재활의학교실 및 근육병재활연구소

김현정 · 김대현 · 박윤길

– Abstract –

Clinical Characteristics of the Korean Patients with Adult Onset and Late Onset Myotonic Dystrophy Type 1

Hyun Jung Kim, M.D., Dae Hyun Kim, M.D., Yoon Ghil Park, M.D.

*Department of Rehabilitation Medicine and Rehabilitation Institute of Neuromuscular Disease,
Yonsei University College of Medicine*

Objectives: To investigate the clinical characteristics and complications of Korean patients with myotonic dystrophy type 1 (DM1).

Method: The medical records of 65 DM1 patients were reviewed retrospectively. We assessed the relationship between the age of onset, muscular impairment rating scale (MIRS) and complications of the DM1 with the number of cytosine-thymine-guanine (CTG) repeats.

Results: The mean age of onset was 30.5 ± 10.3 years and the mean disease duration until diagnosis was 6.1 ± 6.0 years. The age of onset was inversely correlated to the number of CTG repeats ($P = 0.034$). For the systemic complications, 20 of 55 patients (36.4%) had arrhythmia, 18 of 49 patients (36.7%) needed ventilator support, 4 of 52 (7.7%) had diabetes mellitus and 19 of 35 (54.3%) had cataracts. The difference between the number of CTG repeats of patients with these complications and that of patients without complications was not significant.

Conclusion: Regular follow-ups of electrocardiogram, pulmonary function test, blood sugar test and ocular examination is recommended for the patients with DM1.

Key Words: myotonic dystrophy, complication, CTG repeats

서 론

근긴장디스트로피(myotonic dystrophy)는 성인에게 발생하는 근디스트로피(muscular dystrophy) 중

가장 흔하다. 제 1형의 경우 dystrophin protein kinase (DMPK) 유전자에 위치한 cytosine-thymine-guanine (CTG) 삼염기 반복구조의 증폭으로 발생하며, CTG 증폭의 불안정성으로 유전형과 표

Address reprint requests to **Yoon Ghil Park, M.D.**

Department of Rehabilitation Medicine, Gangnam Severance Hospital,
146-92, Dogok-Dong, Gangnam-Gu, Seoul 135-720, Korea

TEL: 82-2-2019-3493, FAX: 82-2-3463-7585, E-mail: drtlc@yuhs.ac

투고일: 2014년 9월 26일, 1차 수정일: 2014년 10월 14일, 2차 수정일: 2014년 10월 28일, 게재확정일: 2014년 10월 28일

현형의 폭넓은 변화를 가진다. 다양한 신체 조직 내에서 CTG 증폭에 따른 단백질 발현 변화로 인한 다계통 기관의 장애를 특징으로 한다. 근골격계에 이환하여 안면근육, 흉쇄유돌근 등의 위축으로 인한 긴 얼굴, 안검하수, 심한 측두의 함몰 등과 사지 원위부 근육 위축 등의 소견을 유발한다.¹ 그 외에도 심장근, 내분비계, 안구 등의 다계통 장애²를 초래하여 심부정맥, 고환위축과 조기 탈모, 비정상적 인슐린 분비 및 백내장을 보이고, 식도, 대장 등의 평활근을 침범하여, 연하곤란, 조음 장애, 변비 등을 일으키고, 자궁근의 침범으로 인한 습관성 유산, 월경 불순, 불임 등을 유발시킨다. 최근 연구에 따르면 우울증³과 지방간⁴ 등의 질병도 타 질환에 비해 높은 것으로 보고 되고 있다. 임상적으로 유의한 증상 발생 당시 첫 증상은 주로 근골격계 증상이나 환자 개인별로 차이가 있으며, 다른 신체기관의 합병증으로 인해 다른 질환으로 오인하여 진단 및 치료 시기가 늦어지기도 한다. 근긴장디스트로피 환자의 수명은 정상인에 비해 짧으며,^{5,6} 사망 원인으로는 심폐질환이 주를 이루며,⁷ 발생시기가 빠르거나 근위약이 심한 환자의 경우 사망률이 증가한다고 알려져 있다.

최 등은 한국인 근긴장디스트로피 환자에서 CTG 반복수가 증가할수록 근육 장애(muscular impairment)로 인한 증상이 심하며, 첫 증상 발생 연령이 낮다고 발표하였다.⁸ 근긴장디스트로피 환자의 임상 양상 및 동반하는 합병증에 대하여 계통별로 각각 많은 연구가 이루어지고 있지만 아직까지 근긴장디스트로피 환자에서 다계통 기관에 대한 전반적인 임상 양상에 대해 국내에서 정확히 보고된 바는 없는 실정이다. 이에 본 연구에서는 성인발생(adult onset) 및 후기발생(late onset) 근긴장디스트로피 제 1형 환자에서 다계통 기관의 장애 중 객관적 검사로 확인 가능한 합병증의 발생 여부를 조사하여 국내 성인발생 및 후기발생 근긴장디스트로피 제 1형 환자의 임상적 특성을 분석하고자 하였으며, 추가로 CTG 반복수와 근육이환에 따른 기능적 저하의 정도, 임상적으로 유의한 증상 발생 연령과의 상관관계에 대해 조사하고, 다계통 기관 합병증 중 CTG 반복수와 관련을 보이는 합병증이 있는지 여부에 대해 확인하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구 대상

1999년 1월부터 2012년 2월까지 본원 외래에 내원하여 유전자 검사로 근긴장디스트로피 제 1형을 진단받은 환자 65명을 대상으로 후향적으로 진료기록을 검토하였다.

2. 연구 방법

CTG 반복수는 환자의 말초혈액에서 DNA를 추출하여 biotin-(CTG)₁₀probe로 PCR-Southern 분석을 시행하여 계산하였으며, CTG 반복수가 50 이상일 때 근긴장디스트로피로 진단하였다.⁹ 환자의 가장 최근의 근력평가 결과를 기준으로 muscular impairment rating scale (MIRS)에 따라 전체 환자를 각각 5등급으로 나누었다.¹⁰ 1등급은 근력 약화가 없는 경우, 2등급은 미약한 근력 약화의 증후(myotonia, jaw and temporal wasting, facial weakness, neck flexor weakness, ptosis, nasal speech, no distal weakness except isolated digit flexor weakness)가 있는 경우, 3등급은 원위부 근력약화(no proximal weakness except isolated elbow extensor weakness)가 있는 경우, 4등급은 경도 또는 중등도의 근위부 근력약화가 있는 경우, 5등급은 중증의 근위부 근력약화가 있는 경우로 보았다. 합병증은 심혈관계, 호흡기계, 내분비계, 안과적 합병증으로 나누어 각각을 조사하였다. 심혈관계 합병증은 심전도 검사로 확인하였다. Groh 등이 발표한 것과 같이 12-전극 심전도 검사상 동리듬 외의 리듬을 보이거나 PR 간격이 240 msec 이상이거나 QR 지속시간이 120 msec 이상이거나 2도 방실차단이나 3도 방실차단이 관찰된 경우 부정맥이 있다고 간주하였다.¹¹ 호흡기계 합병증은 인공호흡기를 사용할 경우 호흡기계 합병증이 있다고 간주하였다. 내분비계 합병증은 HbA1c 및 혈당 검사, 당뇨약 복용 유무를 확인하여 당뇨 유무를 확인하였다. 안과적 합병증은 세극등을 이용한 안과 검사를 통해 백내장 유무를 확인하였다. 각 합병증 별로 가장 최근에 검사한 결과를 바탕으로 각 합병증 유무를 확인하였다.

3. 분석 방법

DMPK 유전자의 CTG 반복수의 크기와 환자의 임상적으로 유의한 증상 발생 연령 사이의 상관관계가 있는지 Pearson 상관계수를 이용하여 확인하였다. 또한 CTG 반복수와 근육 이환으로 인한 기능적 수준 저하와의 상관관계를 알기 위해, MIRS에 따라 대상군을 5등급으로 나누고 각 등급에 해당하는 그룹간에 CTG 반복수의 차이 여부를 Kruskal-Wallis 검정을 이용하여 확인하였다. 심혈관계, 호흡기계, 내분비계, 안과적 합병증에 대하여 각각의 합병증의 유무에 따라 그룹을 나누어 각 그룹 간에 CTG 반복수의 차이가 있는지 Mann-Whitney U 검정을 이용하여 확인하였다. 환자의 나이를 10대~30대 및 40대~60대로 나뉘어 나이에 따라 각각의 합병증 발생 비율을 확인하였다. 통계 검정을 위해 SPSS software version 18.0 (SPSS

Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다.

결 과

대상군의 임상적으로 유의한 증상 발생 연령은 10세부터 53세까지로 평균 30.5 ± 10.3 세이었다(Table 1). 첫 증상발생 후 진단까지의 기간은 6.1 ± 6.0 년으로, 처음 발생한 이상 증상은 하지의 근 위약(48.2%), 손의 근강직(23.2%), 손의 근위약(16.1%) 순이었으며, 통증, 특징적인 얼굴형태, 조음장애 등이 그 다음을 이었다(Fig. 1). CTG반복수가 많을수록 임상적으로 유의한 증상 발생 연령이 낮았으며, 통계적으로 유의하게 역관계로써 상관관계가 있었다($P = 0.034$). MIRS를 적용하였을 때 2등급은 13명, 3등급은 19명, 4등급은 20명, 5등급은 13명으로(Table 2), 근육 장애(muscular impairment)로 인한 증상은 모든 환자에

서 나타났다. 각 등급별로 CTG반복수 차이는 통계적으로 유의하지 않았으나($P = 0.476$), MIRS 2등급 및 3등급 환자의 평균 CTG반복수는 309.1 ± 24.5 로 MIRS 4등급 및 5등급 환자의 평균 CTG반복수 341.2 ± 23.0 보다 적었다.

55명 중 20명(36.4%)에서 부정맥 소견이 보였고, 호흡기 사용이 필요한 만성호흡부전은 49명 중 18명(36.7%)에서 확인되었다. 52명 중 4명(7.7%)이 당뇨병으로 진단되었다. 35명 중 19명(54.3%)이 백내장으로 진단되었다. 호흡기 사용이 필요한 만성호흡부전이 있는 군과 호흡기 사용이 필요 없는 군 사이의 CTG 반복수는 통계적으로 유의미한 차이는 보이지 않았으나($P = 0.147$), 호흡기 사용이 필요한 만성호흡부전이 있는 환자의 평균 CTG 반복수는 375.0 ± 27.2 로 호흡기 사용이 필요 없는 환자의 평균 CTG 반복수 324.2 ± 25.8 보다 많은 경향성을 보였다(Fig. 2). 당뇨병을 진단 받은 군과 당뇨병을 진단 받지 않은 군 사이의 CTG 반복수는 통계적으로 유의미한 차이는 보이지 않았으나($P = 0.552$), 당뇨병을 진단 받은 환자의 평균 CTG 반복수는

Table 1. Demographic Characteristics of Subjects

	Patients
Sex	
Male (number)	37
Female (number)	28
Average age at onset (year)	30.5 ± 10.3
CTG repeats	100~750
Disease duration until diagnosis (year)	6.1 ± 6.0
Onset symptom (n=56)	
Lower limb weakness	27
Myotonia	13
Hand weakness	9
Pain	4
Characteristic facial appearance	2
Dysarthria	1
Complications	
Arrhythmia	20/55 (36.4%)
Ventilator	18/49 (36.7%)
DM 4/52 (7.7%)	
Cataract	19/35 (54.3%)

CTG: cytosine-thymine-guanine

DM: diabetes mellitus

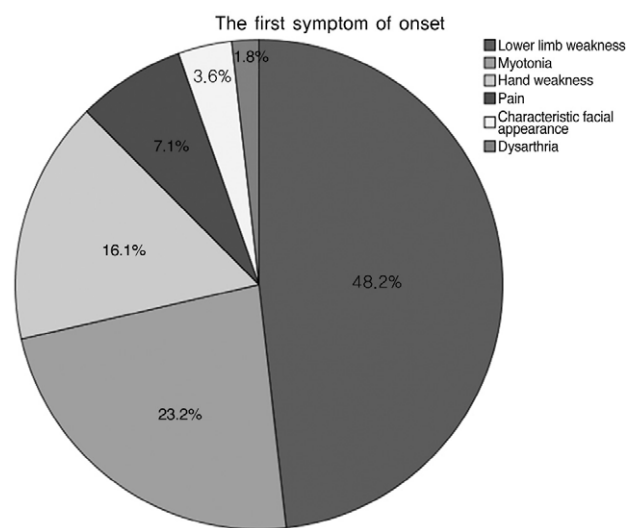


Fig. 1. The first symptoms of onset include lower limb weakness, myotonia, hand weakness, pain, characteristic facial appearance and dysarthria.

Table 2. Muscular Impairment Rating Scale (MIRS)

Grade	Description	Patients (n=65)	CTG repeats*
1	No muscular impairment	0	
2	Minimal signs	13	313.1 ± 49.5
3	Distal weakness	19	306.3 ± 24.8
4	Mild to moderate proximal weakness	20	317.0 ± 28.5
5	Severe (MRC scale $\leq 3/5$) proximal weakness	13	378.5 ± 37.7

CTG: cytosine-thymine-guanine

MRC scale: Medical Research Council scale

*mean of CTG repeats

375.0 ± 66.1로 당뇨를 진단 받지 않은 환자의 평균 CTG 반복수 335.4 ± 19.6보다 많은 경향성을 보였다 (Fig. 3). 부정맥이 있는 군과 없는 군 사이에 CTG 반복수는 유의미한 차이는 없었다(P = 0.476). 백내장이

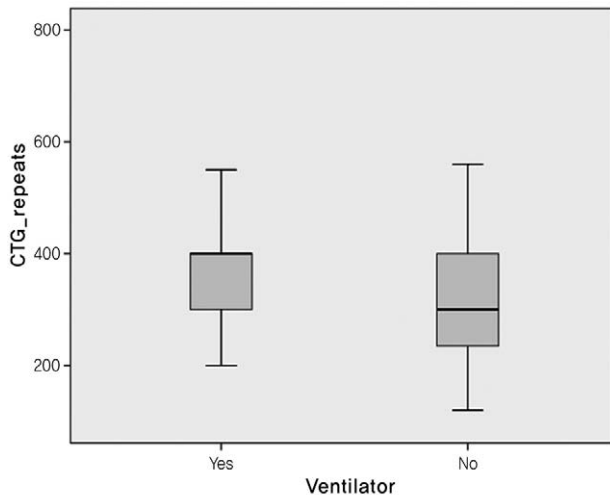


Fig. 2. The box plot represents the difference between patients that needed ventilator support regarding CTG repeats. The bottom and top of the box are the first and third quartiles, and the band inside the box is the second quartile (the median). The ends of the whiskers represent the minimum and maximum of all of the data.

CTG: cytosine-thymine-guanine

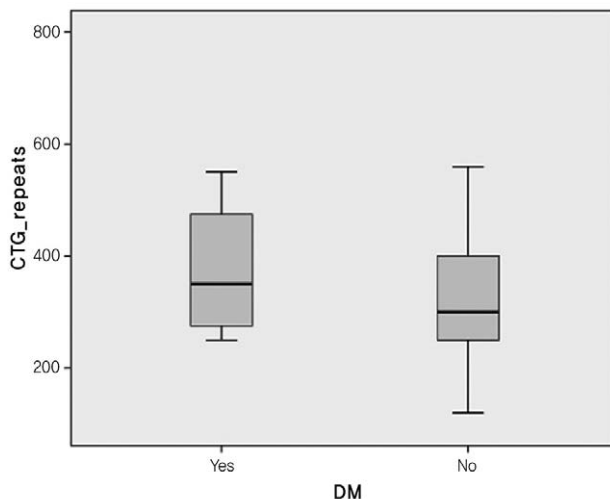


Fig. 3. The box plot represents the difference between patients with DM regarding CTG repeats. The bottom and top of the box are the first and third quartiles, and the band inside the box is the second quartile (the median). The ends of the whiskers represent the minimum and maximum of all of the data.

Maximum value, upper quartile, median, lower quartile, minimum value

CTG: cytosine-thymine-guanine

DM: diabetes mellitus

있는 군과 없는 군 사이에 CTG 반복수는 유의미한 차이는 없었다(P = 0.417). 부정맥의 경우 10대~30대에서는 31.8%에서 보였으며, 40대~60대에서는 39.4%에서 보였다. 호흡기 사용의 경우 10대~30대에서는 27.3%에서 사용하였으며, 40대~60대에서는 44.4%에서 사용하였다. 10대~30대에서는 당뇨가 없었으나, 40대~60대에서는 13.3%에서 당뇨를 진단받았다. 백내장의 경우 10대~30대에서는 26.7%에서 보였으며, 40대~60대에서는 75.0%에서 보였다.

고 찰

근긴장디스트로피는 성인에서 제일 흔한 유전성 근육 질환으로 골격근, 심장, 뇌, 수정체 등 여러 장기를 침범하는 전신, 유전, 퇴행 질환이다.¹² 임상양상과 유전적인 기준으로 근긴장디스트로피를 제 1형(DM1)과 제 2형(DM2)으로 분류할 수 있다. 근긴장디스트로피 제 1형은 증상 발생 연령과 정도가 다양하며, 선천성(congenital) 형과 소아기발생(childhood onset) 형, 성인 발생 형, 후기발생 형으로 구분하기도 한다.¹³ 선천성 근긴장디스트로피 제 1형은 대부분 CTG 반복이 1,000 이상으로 긴 반복 확대가 특징이며, 저긴장영아를 보이면서 급식곤란 및 호흡장애로 발육하지 못하여 약 25%에서는 사망하게 된다. 소아기발생 근긴장디스트로피 제 1형은 CTG 반복이 50~1,000으로 보통 1세에서 10세 사이에 첫 증상이 나타난다. 성인발생 근긴장디스트로피 제 1형은 CTG 반복이 50~1,000으로 보통 10세에서 30세 사이에 첫 증상이 나타난다. 후기발생 근긴장디스트로피 제 1형은 보통 20세에서 70세 사이에 첫 증상이 나타난다. 본 연구에서는 선천성 근긴장디스트로피 환자 및 소아기발생 근긴장디스트로피 환자는 대상에서 제외하고 성인발생 근긴장디스트로피 제 1형 및 후기발생 근긴장디스트로피 제 1형만을 대상으로 하였다.

최 등은 한국인 근긴장디스트로피 환자에서 CTG 반복수가 증가할수록 첫 증상 발생 연령이 낮다고 발표하였다.⁸ 본 연구에서도 CTG 반복수가 증가할수록 첫 증상 발생 연령이 낮음을 알 수 있었다.

Groh 등은 심전도 검사상 심각한 이상이 돌연사(sudden death)의 독립적인 위험 요소라고 발표하였으며, 심전도 검사에서 심각한 이상이 있는 환자의 경우 심각한 이상이 없는 환자보다 나이가 더 많고 골격근 장애가 더 심각하며 심부전이나 좌심실수축기기능이상, 심방부정맥이 있는 경우가 더 많다고 발표하였다.¹¹ 조사 대상자 406명의 환자 중 96명에 해당하는 23.6%의 환자에서 심전도 검사에서 이상을 보였다. 본 연구에서는 36.4%의 환자에서 심전도 검사상 이상 소견이 보였으며, 10대~30대에서는 31.8%에서 심전도

검사상 이상 소견이 보였고, 40대~60대에서는 39.4%에서 심전도 검사상 이상 소견이 보여 나이가 증가함에 따라 부정맥이 증가하는 경향성이 있었다. 따라서 정기적으로 심전도 검사를 시행하여 돌연사를 예방하는 것이 도움이 될 것이다.

Monteiro 등의 연구에 의하면 근긴장디스트로피 환자에서 CTG 반복수가 증가할수록 인공호흡기를 사용하는 경향을 보였다.¹⁴ 본 연구에서는 통계적으로 유의미한 차이는 없었으나 호흡기 사용이 필요한 만성호흡부전이 있는 환자의 평균 CTG 반복수는 375.0 ± 27.2 로 호흡기 사용이 필요 없는 환자의 평균 CTG 반복수 324.2 ± 25.8 보다 많았다. 호흡기 사용이 필요한 만성호흡부전이 있는 환자의 첫 증상발생 시점부터 본 연구를 시행한 때까지의 평균 이환 기간은 11.6년으로, 호흡기 사용이 필요 없는 환자의 평균 이환 기간 10.3년보다 길었다. 호흡기를 사용하는 환자 중 한 명은 CTG 반복수가 200으로 적은 편이었으나 첫 증상발생 후 9년의 시간이 지난 상태였다. 호흡기를 사용하지 않는 환자 중 한 명은 CTG 반복수가 750으로 많은 편이었으나 첫 증상발생 후 5년의 시간이 지난 상태였다. 조사 당시 호흡기를 사용하는 환자의 평균 연령은 42.9세였고 호흡기를 사용하지 않는 환자의 평균 연령은 38.7세로 호흡기를 사용하는 환자들의 연령이 많았다. 10대~30대에서는 27.3%에서 호흡기를 사용하였으며, 40대~60대에서는 44.4%에서 호흡기를 사용하여 나이가 증가함에 따라 호흡기를 사용하는 환자의 비율이 증가하는 경향성이 있었다. 따라서 CTG 반복수 뿐만 아니라 첫 증상발생 후 경과한 시간 및 나이도 호흡기 사용 여부에 영향을 준다고 생각할 수 있다. Groh 등의 연구에 따르면 406명의 근긴장디스트로피 제 1형 환자 중 32명이 진행성신경근호흡부전에 의해 사망하였다.¹¹ 따라서 정기적으로 호흡기능평가를 시행하여 적절한 시기에 호흡기를 사용하는 것이 근긴장디스트로피 제 1형 환자의 생존률을 높이는데 도움을 줄 것이다.

당뇨는 근긴장디스트로피 환자에서 전형적인 것은 아니지만 근긴장디스트로피가 없는 일반인에 비해 근긴장디스트로피가 있는 환자에서 발생 빈도가 더 높다.¹⁵ 본 연구에서는 통계적으로 유의미한 차이는 없었으나 당뇨를 진단 받은 환자의 평균 CTG 반복수는 375.0 ± 66.1 로 당뇨를 진단 받지 않은 환자의 평균 CTG 반복수 335.4 ± 19.6 보다 많았다. 조사 대상자 52명 중 4명(7.7%)이 당뇨로 진단되었으며, 조사 당시 4명의 평균 연령은 52.3세였고 당뇨가 없던 48명의 평균 연령은 40.0세로 당뇨가 있는 환자들의 연령이 많았다. 10대~30대에서는 당뇨가 없었으나, 40대~60대에서는 13.3%에서 당뇨가 있었다. 따라서 CTG 반복수 뿐만 아니라 나이도 당뇨 발생에 영향을 준다고 생각할 수 있으므로 특히 나이가 들수록 정기적으로 혈당 검사를

시행하여 당뇨를 조기에 발견하여 고혈당에 의한 합병증을 줄이는 것이 도움을 줄 것이다.

일부 근긴장디스트로피 환자에서는 근육관련 증상이 나타나기 전에 백내장을 보이기도 한다.¹⁶ 드물지만 근골격계 증상을 잘 파악하지 못하는 분야 의사가 부정맥, 당뇨, 백내장 등의 진단을 내릴 때 근긴장디스트로피 진단을 놓칠 수 있다. 본 연구에서는 근긴장디스트로피 제 1형의 다계통 기관의 장애 중 객관적 검사로 확인 가능한 합병증을 조사하였으며, 이를 통해 근육질환 자체의 치료는 불가능하더라도 합병증을 최대한 빨리 찾아내 치료를 하는 것이 도움이 됨을 알 수 있었다.

본 연구의 제한점은 대상자수가 적고 한 병원만 방문한 환자를 대상으로 시행한 연구로 국내 근긴장디스트로피 전체 환자로 일반화 하기에 어려운 점이다. 앞으로 더 많은 환자를 대상으로 다른 합병증도 포함한 연구와 병원을 방문하지 않은 환자를 포함한 연구가 필요하다.

결론

한국인 성인발생 및 후기발생 근긴장디스트로피 제 1형 환자에서 CTG 반복수가 증가할수록 첫 증상 발생 연령이 낮음을 알 수 있었다. 근긴장디스트로피 제 1형 환자의 발생 증상, 기능저하수준 및 동반된 합병증 양상의 분석을 통해 정기적 심전도 검사를 시행하여 돌연사를 예방하는데 도움을 주고, 호흡기능평가를 통해 적절한 시기에 호흡기를 사용함으로써 평균 수명을 늘리며, 정기적으로 혈당 검사를 시행하여 당뇨를 조기에 발견하여 고혈당에 의한 합병증을 줄이고, 정기적으로 안과 검사를 시행함으로써 합병증을 최대한 빨리 찾아내 치료를 하는 것이 필요함을 알 수 있었다.

REFERENCES

1. Turner C, Hilton-Jones D. The myotonic dystrophies: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:358-367
2. Meola G. Clinical and genetic heterogeneity in myotonic dystrophies. *Muscle Nerve* 2000;23:1789-1799
3. Winblad S, Jensen C, Mansson JE, Samuelsson L, Lindberg C. Depression in Myotonic Dystrophy type 1: clinical and neuronal correlates. *Behav Brain Funct* 2010;6:25
4. Shieh K, Gilchrist JM, Promrat K. Frequency and predictors of nonalcoholic fatty liver disease in myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 2010;41:197-201
5. Mathieu J, Allard P, Potvin L, Prevost C, Begin P. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 1999;52:1658-1662

6. de Die-Smulders CE, Howeler CJ, Thijs C, Mirandolle JF, Anten HB, Smeets HJ, et al. Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. *Brain* 1998;121 (Pt 8):1557-1563
7. Lindqvist P, Morner S, Olofsson BO, Backman C, Lundblad D, Forsberg H, et al. Ventricular dysfunction in type 1 myotonic dystrophy: electrical, mechanical, or both? *Int J Cardiol* 2010;143:378-384
8. Choi BO, Sunwoo IN, Kim SM, Lee JS, Lee EK, Park KD, et al. Clinical Significance of CTG Repeat Expansion in Korean Myotonic Dystrophy Patients. *J Kor Neurol Ass* 1999;17:548-553
9. Available from:URL:<http://www.genetests.org>
10. Mathieu J, Boivin H, Meunier D, Gaudreault M, Begin P. Assessment of a disease-specific muscular impairment rating scale in myotonic dystrophy. *Neurology* 2001;56:336-340
11. Groh WJ, Groh MR, Saha C, Kincaid JC, Simmons Z, Ciafaloni E, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med* 2008;358:2688-2697
12. Park CI, Moon JH, Kang SW, Kim DY, Kim SW, Park ES, et al. *Rehabilitation medicine*, 2nd ed, Seoul:Hanmi medical publishing co., 2012, p644
13. Meola G, Cardani R. Myotonic dystrophies: An update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms. *Biochim Biophys Acta* 2014
14. Monteiro R, Bento J, Goncalves MR, Pinto T, Winck JC. Genetics correlates with lung function and nocturnal ventilation in myotonic dystrophy. *Sleep Breath* 2013;17:1087-92
15. Ristow M. Neurodegenerative disorders associated with diabetes mellitus. *J Mol Med (Berl)* 2004;82:510-529
16. Meola G. Clinical aspects, molecular pathomechanisms and management of myotonic dystrophies. *Acta Myol* 2013;32:154-165